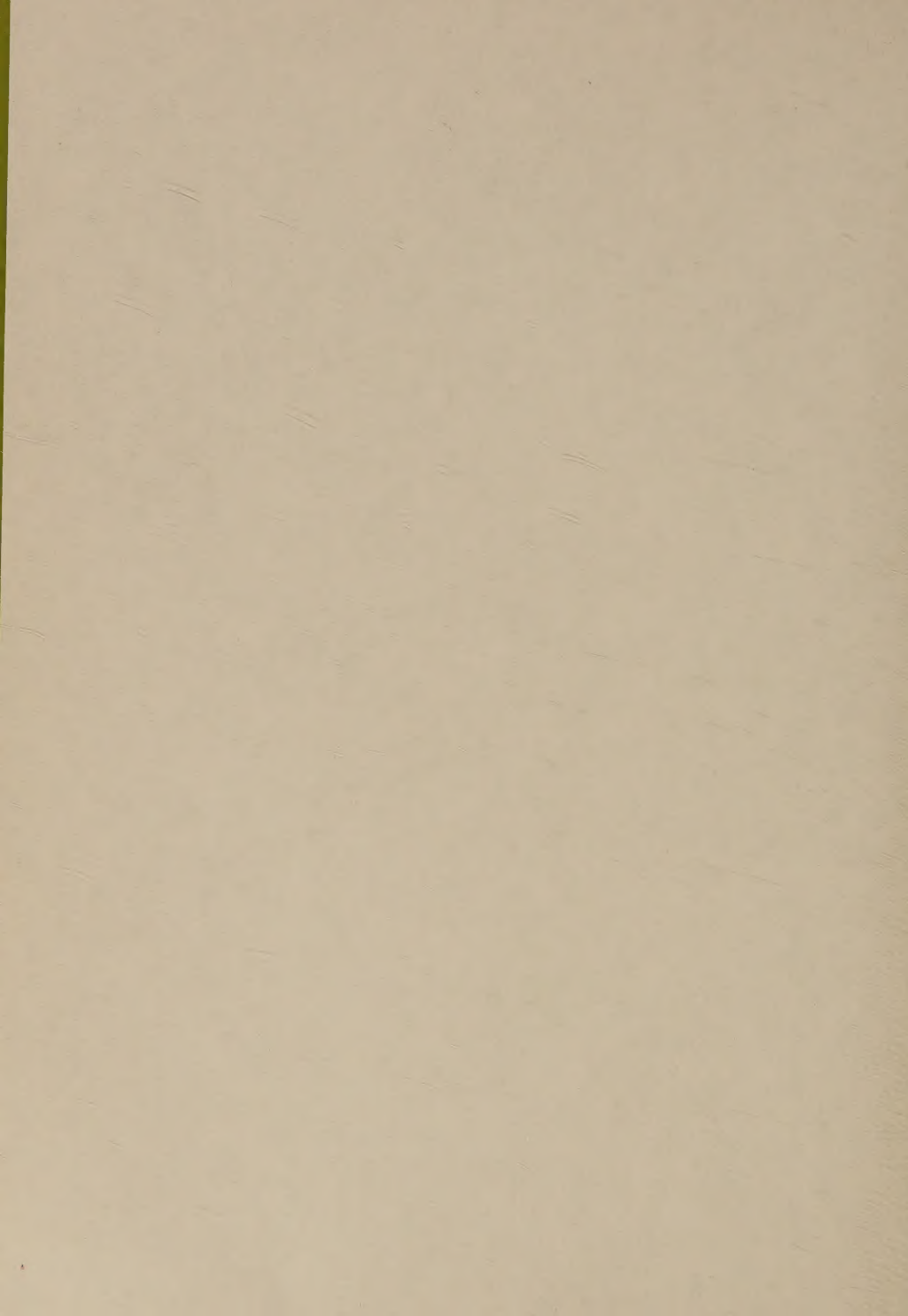


EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIEDERHERSTELLUNG DER
NERVENFUNKTION UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
DES BUTYLCYANOACRYLATKLEBERS
HISTOACRYL

Bernd Preidel

1976





AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.G.Heberer

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIEDERHERSTELLUNG DER NERVENFUNKTION UNTER
BERÜCKSICHTIGUNG DES
BUTYLCYANOACRYLATKLEBERS HISTOACRYL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
B e r n d P r e i d e l
aus
Fürstenfeldbruck

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1	Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Meyer
2	Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Heberer
	Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
	Tag der mündlichen Prüfung:	4. 5. 1976



Herrn Professor Dr.A.Meyer danke ich herzlichst
für die Überlassung des Themas und für die Unter-
stützung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr.G.Heberer danke ich für die
Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor
Dr.O.Stochdorph für die Anfertigung und Beurtei-
lung der histologischen Schnitte und Fotos.
Ferner danke ich Herrn Dr.Dörfler, der mich
während meiner Arbeit mit Rat und Tat unter-
stützt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1 - 3
B. Material	4 - 6
C. Methode	7 - 15
I. Grundsätzliche Voraussetzungen bei der Anwendung des Klebstoffs	7
II. Verschiedene Klebetechniken	7 - 11
1.) Vereinigung durch Klebung der beiden Nervenstumpfouer- schnitte	9
2.) Vereinigung durch Epineu- riumklebung	9 - 10
3.) Tubulisationsmethoden	10 - 11
a) mit Kollagenröhrchen	10
b) mit lyophilisierter Dura	11
III. Methoden zur Prüfung auf Funktions- tüchtigkeit	12 - 15
1.) Prüfung der motorischen und sensiblen Funktion	12
2.) Elektrophysiologische Unter- suchungen in der "feuchten Kammer"	12 - 14
IV. Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen	15
D. Ergebnisse	16 - 26
I. Klinische Ergebnisse bezüglich Motorik und Sensibilität	16 - 18
II. Elektrophysiologische Ergebnisse	19 - 22
III. Makroskopische und mikroskopische Beobachtungen	22 - 26
E. Diskussion	27 - 32
F. Zusammenfassung	33 - 34
Literaturnachweis	35 - 41
Lebenslauf	

A. Einleitung

Der Ersatz der chirurgischen Naht durch einen Klebstoff erscheint aus den verschiedensten Gründen faszinierend, ist doch die Naht oft umständlich, zeitraubend und von mancherlei Mängeln behaftet. Die Idee, Wunden mit einem Klebstoff zu verschließen, ist jedoch keineswegs neu. Schon die alten Ägypter adaptierten Wundränder durch Leinenstreifen, die mit klebrigen Substanzen wie Honig und Gerstenschleim bestrichen waren (15). Ebenso ist bekannt, daß früher viele Handwerker ihre Wunden mit Tischlerleim verkleisterten (30). Dem uralten, schon in den Merseburger Zaubersprüchen niedergelegte Wunsch: "Ben zi bena blout zo bluoda lid zi geliden sose gelimida sin", ist man in den letzten Jahren mit Hilfe der durch Coover (14) 1959 entdeckten Cyanoacrylat-Kleber einen Schritt näher gekommen.

Seitdem wurden verschiedene Klebstoffe zur nahtlosen Vereinigung zahlreicher Organe verwendet: Tierexperimentell und klinisch erprobt wurden in erster Linie Methyl -2- Cyanoacrylat (Eastman Monomer 910), Äthyl -2- Cyanoacrylat (Aron Alpha A Sankyo) und Butyl -2- Cyanoacrylat (Histoacryl, Braun Melsungen). Die Ergebnisse waren je nach Anwendungsgebiet mehr oder weniger zufriedenstellend.

Die besten Ergebnisse erzielte man mit Cyanoacrylaten beim Kleben von Hautwunden (1, 2, 15, 20, 25, 35, 43, 44, 47, 50, 56, 67, 70, 73) und Hauttransplantaten (9, 38, 75). In der Gefäßchirurgie wurde von erfolgreichen Behandlungen intrakranieller Aneurysmen durch Einscheiden mit Klebstoff (16, 51) sowie von guten Erfahrungen bei Abdichtung und Sicherung konventioneller Gefäßnähte berichtet (8, 58).

Der Verschluß von eröffneten Gefäßen und End-zu-End-Anastomosen von Arterien und Venen ohne Verwendung von Nähten wurden wiederholt mit Erfolg durchgeführt (12, 27, 28, 29, 34, 45, 46, 47, 61, 65).

Auch Klebungen an Coronararterien zeigten im Tierexperiment, verglichen mit der bisher üblichen Nahttechnik, gute Ergebnisse (3, 10). Im Bereich der Lungenchirurgie konnten Bronchusstümpfe mit Klebstoff sicher verschlossen werden (33, 37). Das Verkleben von Lungenoberflächen hat sich zumindest experimentell bereits bewährt (5, 24, 71, 79, 83), ebenso die RepARATION von Trachealwunden durch Aufkleben von Fascienstücken (32, 80). Perforationen im Gastrointestinaltrakt wurden geklebt (60). Ein günstiges Resultat wurde bei der Noble'schen Operation mit der Klebemethode erzielt (42). Nahtlose enterale Anastomosen zeigten kein optimales Ergebnis (31, 63, 72, 81). Einen sicheren Platz dürfte die Verwendung von Klebstoffen bereits bei der Abdichtung von Wunden parenchymatöser Organe haben (11, 22).

Bei urochirurgischen Operationen bot im Tierversuch die Klebetechnik gegenüber der Nahttechnik bessere funktionelle Ergebnisse (23, 59, 74, 77). Verschiedentlich wurde aber bei Ureteranastomosen und nach Versorgung von Nierenresektionswunden mit Klebstoff, Strikturen und Nierensteinbildung beobachtet (74). Wasserdichter Verschluß des Duraraumes nach operativer oder traumatischer Duraeröffnung ist mit Klebstoffen möglich (6, 57). Untersuchungen zur nahtlosen Sehnenvereinigung zeigten meist mit hohen Dehiscenzquoten keine befriedigenden Ergebnisse. Wie bei zahlreichen anderen Anwendungsgebieten hatte man auch hier mit der kombinierten Naht-Klebung bessere Erfolge (4, 33, 43, 62, 79, 86).

In der Neurochirurgie bewährten sich die Klebstoffe bei der Durchführung von Duraplastiken insoweit, als man darauf achtete, daß kein Klebstoff auf die Gehirnoberfläche gelangte. Die Rekonstruktion peripherer Nerven wurde bisher mit sehr unterschiedlichen, teils guten (17, 19, 39) und teils schlechten (7, 21, 49, 53, 66, 87) Ergebnissen durchgeführt.

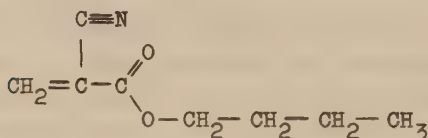
In der vorliegenden Arbeit "Experimentelle Untersuchungen über die Wiederherstellung der Nervenfunktion unter Berücksichtigung des Butylcyanoacrylatklebers Hystoacryl^{*}" wird geklärt, inwiefern eine funktionstüchtige Nervenvereinigung mit diesem Gewebekleber möglich ist.

B. Material

Zur Anwendung kam der Gewebekleber Hystoacryl-N-blau der Fa. Braun-Melsungen. Er ist in Polyäthylenampullen, die sich in braunen, vor Licht schützenden Glasröhrchen befinden, steril verpackt. An der Ampulle befindet sich eine Kapillare, mittels der der blau-durchsichtige Klebstoff durch leichten Fingerdruck auf die Ampulle gleichmäßig und in geringen Mengen appliziert werden kann.

Je nach Bedarf sind auch Applikatoransätze verschiedener Länge und Dicke aufsteckbar. Damit ist eine einfache, sterile und durch die physiologisch unbedenkliche Blaufärbung des Klebers gut dosierbare Anwendung gewährleistet.

Chemisch gesehen handelt es sich bei diesem Gewebekleber um ein monomeres Butyl-2-cyano-acrylat:



Butyl-Cyanoacrylate sind direkt anwendbare, durch Polymerisation selbsthärtende Einkomponentenkleber. Es handelt sich dabei um Monomere, die bei Anwesenheit geringster Feuchtigkeitsmengen innerhalb von ca. 15 sec. polymerisieren. Katalysatoren sind nicht erforderlich, da die im Gewebe enthaltene Feuchtigkeit (Hydroxylionen) sowie die tertiären Amine die Polymerisation rasch induzieren und ablaufen lassen. Genauer gesagt wird die Polymerisation durch Verbindungen hervorgerufen, die Gruppen

mit freien Elektronenpaaren besitzen (in zunehmendem Maße z.B. von Diäthyläther, Azeton, Dimethylformamid, Methanol, Wasser, Triäthylamin); durch Verbindungen mit saurem Charakter wird sie dagegen gehemmt (76).

Der Klebeeffekt beruht zum Teil auf Adhäsion, zum Teil auf einer gewissen Hakenfunktion des Klebstoffes in Unregelmäßigkeiten der Gewebefläche. Darüber hinaus ist eine weitere Festigung durch Wasserstoffbrücken anzunehmen. Die Klebstoffmengen müssen dabei allerdings gering sein. Zu reichlich aufgetragener Klebstoff verzögert die Härtezeit und verringert die Klebefähigkeit.

Monomere Cyanoacrylate sind sehr labile Substanzen, die schon bei geringsten Verunreinigungen und bei hoher Temperatur schleichend polymerisieren. Der Klebeeffekt wird dadurch beträchtlich herabgesetzt. Eine Aufbewahrung im Kühlschrank ist deshalb erforderlich.

Der polymerisierte Klebstoff wird in vivo sowohl hydrolytisch als auch enzymatisch abgebaut (41). Die Abbauprodukte werden über den Harn (46,1 %), die Faeces (5,5 %) und die Atemluft (44 %) ausgeschieden, ohne daß eine Retention im Organismus erfolgt (44). Butyl-2-Cyanoacrylat zeichnet sich gegenüber den anderen Klebern mit der gleichen Grundsubstanz durch eine bessere Gewebsverträglichkeit und Elastizität aus (40). Karzinogene Wirkungen wurden auch bei Applikation großer Mengen nicht festgestellt, zumal die Klebstoffmengen bei klinischer Anwendung ohnehin ja sehr gering sind (18, 40). Der Kleber ist durch den Herstellungsvorgang schon steril, besitzt zum Teil sogar bakterizide Eigenschaften, ist jedoch nicht als selbststerilisierend zu betrachten, da Pilze und Sporen überleben können (40).

Das Polymerisat ist durch Aceton, Äther und Chloroform löslich. Heißer Wasserdampf und alkalische Flüssigkeiten wirken sich schwächend auf die Klebekraft aus (40).

C. Methode.

Für die Untersuchungen wurden insgesamt 203 Sprague-Dawley Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von ca. 320 g verwendet.

I. Grundsätzliche Voraussetzungen, die bei der Anwendung des Klebstoffs beachtet wurden.

- 1) Es wurde nur frischer, kühlschrankgelagerter, klarer Klebstoff benutzt. Bereits begonnene Polymerisation machte sich durch körnige Trübung mit Minderung der Klebekraft bemerkbar.
- 2) Geklebt wurde erst nach ausreichender Blutstillung.
- 3) Die Traumatisierung der Nervenstümpfe wurde durch spezielle Hilfsmittel vermieden bzw. vermindert.
- 4) Der Kleber wurde mit der Applikationskanüle aufgetragen, wodurch die verwendete Klebstoffmenge immer so gering wie möglich gehalten wurde.
- 5) Um ungewollte Verklebungen zu verhindern, kamen silikonisierte Instrumente zur Anwendung; wenn nötig, wurde mit einer Polyäthylenfolie abgedeckt.

II. Die verschiedenen Klebetechniken.

Für die Operationen wurden sämtliche 203 Versuchstiere durch intraperitoneale Injektionen

von Chloralhydrat (0,75 ml/100 g KG) anaesthetisiert.
Alle Versuche zur Nervenklebung wurden am Nervus
ischiadicus der Ratte durchgeführt.

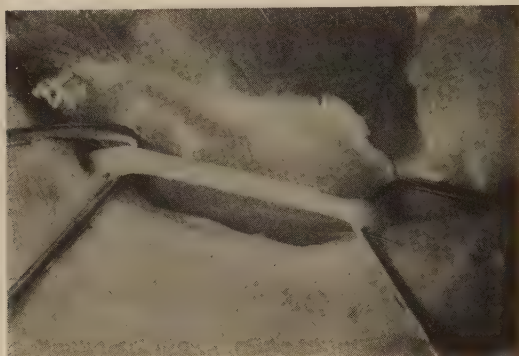


Abb. 1: Herauspräparierter Nervus ischiadicus
der Ratte in situ vor der Durchtrennung.

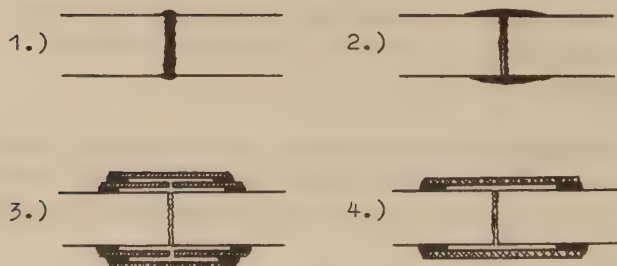


Abb. 2: Schematische Darstellung der verschiedenen
Klebemethoden im Längsschnitt.
(Kleber = schwarz, Nerv = weiß, Kollagen-
röhrchen = schraffiert, lyophilisierte Dura =
kreuzweise schraffiert), dazu siehe weiteren
Text.

1) Vereinigung durch Klebung der beiden Nerven-
stumpfquerschnitte (Gruppe I).

Dazu wurden 70 Nerven mit einer Rasierklinge im Querschnitt durchtrennt und dann nach Auftragen einer minimalen Klebstoffmenge auf die Querschnittsfläche wieder vereinigt. Um die Traumatisierung des empfindlichen Gewebes bei der Adaptierung mittels der Pinzette so klein wie möglich zu halten, wurden die Angriffspunkte beiderseits der Durchtrennungsstelle mit aufgeschlitzten und damit aufklappbaren Polyäthylenröhrchen geschützt.

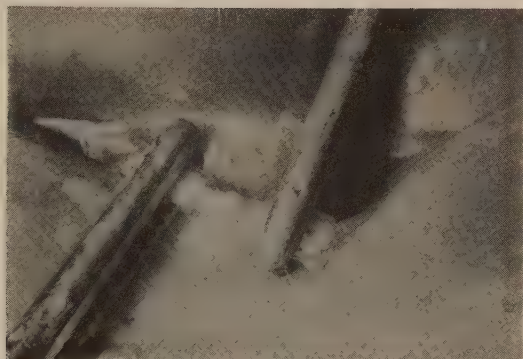


Abb. 3: Durchtrennter Nervus Ischiadicus der Ratte während der Querschnittklebung.

2) Vereinigung durch Epineuriumklebung (Gruppe II).

Dazu wurde mit 70 Nerven wie zuvor verfahren. Der Kleber wurde jedoch nicht auf die Querschnittsfläche aufgebracht, sondern es wurde versucht, nur das Epineurium zu kleben. Es sollte kein Klebstoff

als Barriere zwischen die beiden adaptierten Nervenstümpfe fließen. Daher wurde der Kleber mit einem Pinsel auf die achsengerecht adaptierten Nervenenden aufgetragen und so gleichsam eine hauchdünne Kleberhülle um die Durchtrennungsstelle gelegt.

3a) Tubulisationsmethode mit Kollagenröhrchen
(Gruppe III).

Mit dieser Methode wurden 15 Nerven vereinigt. Kollagenröhrchen von 1 mm Durchmesser wurden der Länge nach aufgeschlitzt, aufgeklappt unter die Nerven geschoben und punktförmig mit Kleber an den Enden fixiert. Anschließend wurden die Röhrchen wieder zugeklappt und mit den darinliegenden Nerven mit einer Rasierklinge durchtrennt.

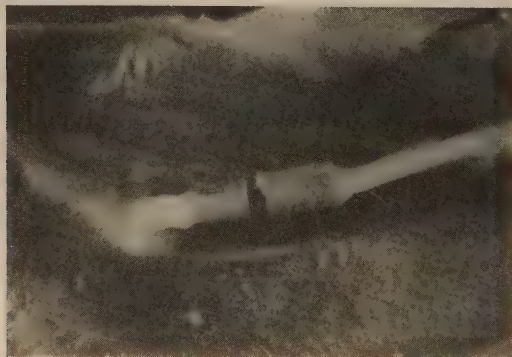


Abb. 4: Kollagenröhrchen mit darinligendem Nerv nach der Durchtrennung.

Um jedes der so durchtrennten Kollagenröhrchen mit Nerv wurde ein zweites kürzeres, aufgeschlitztes Röhrchen geklappt und auf dem darunter-

liegenden an den Enden mit etwas Kleber fixiert. So wurde sicher erreicht, daß kein Kleber zwischen die Nervenstümpfe dringen konnte.



Abb. 5: Mit Kollagenröhrchen vereinigter Nerv.
Als feiner Strich ist die Durchtrennungs-
stelle des inneren Röhrchens mit Nerv
noch zu erkennen.

3b) Tubulisationsmethode mit lyophilisierter Dura
(Gruppe IV).

Im Prinzip sollte dadurch dasselbe erreicht werden wie bei der vorhergehenden Methode, nur wurde statt Kollagen lyophilisierte Dura verwandt. Es wurden 15 Nerven auf einer rechteckigen Folie lyophilisierter Dura durchtrennt, adaptiert und an den proximalen und distalen Enden auf der Folie punktartig festgeklebt. Darauf wurde die Dura um die Nerven gewickelt und leicht überlappend mit einem Klebetröpfchen röhrchenartig fixiert.

III. Methoden zur Prüfung auf Funktionstüchtigkeit.

1) Prüfung der motorischen und sensiblen Funktion.

Zur Beurteilung der Motorik in der betroffenen Extremität wurde nach verschiedenen Zeitabständen die Beweglichkeit im Sinne einer Flexion im Kniegelenk und Sprunggelenk registriert.

Die Sensibilität wurde distal von der Durchtrennungsstelle des Nerven mit mechanischen und thermischen Reizen geprüft. Der mechanische Reiz wurde durch Zwicken mit einer Pinzette erzeugt; der thermische, indem die Fußsohle in etwa 5 cm Abstand über einer Spiritusflamme für die Dauer von etwa einer Sekunde gehalten wurde.

2) Elektrophysiologische Untersuchungen in der "feuchten Kammer".

Dazu wurden die Nerven nach verschiedenen postoperativen Zeitabständen in möglichst großer Länge beiderseits der Durchtrennungsstelle herauspräpariert und in der "feuchten Kammer" auf ihre direkte Reizleistungsfähigkeit untersucht.

Wie an Hand der schematischen Darstellung (Abb.6:) ersichtlich, ging man folgendermaßen vor:

Die herauspräparierten Nervenstücke wurden mit ihren proximalen Enden über die Reizelektroden, mit ihren distalen über die Ableitelektroden gelegt. Dazwischen befand sich eine Erdungselektrode, um extranervale fließende Ströme auszuschalten. Der Abstand zwischen Reiz- und Ableitelektroden konnte je nach Länge der Nerven variiert werden. Damit die Nerven nicht vorzeitig austrockneten, wurde in die "feuchte Kammer",

die mit einem Plastikdeckel dicht verschließbar war, ca. 1 cm Warmlut-Ringerlösung gefüllt, so daß die Nerven stets gleichsam im Dampf dieser Lösung untersucht wurden. Das Reizgerät gab über die Reizelektroden einen Impuls mit kurzer Anstiegszeit, einen sogenannten Rechteckimpuls, an die Nerven ab. Mit dem Gerät konnten Reizintensität, Reizdauer und Reizabstand unabhängig voneinander verändert werden. Damit das Bild der Meßkurve, z.B. das Aktionspotential, stets auf der gleichen Stelle des Oscillographenschirmes erschien, wurde mittels eines nadelförmigen Triggerimpulses kurz vor dem Rechteckreiz die Zeitablenkung des Elektronenstrahls über die X-Platten ausgelöst.

Wurde nun im Nerven durch einen genügend großen Reiz ein Aktionspotential ausgelöst und weitergeleitet, so wurde dieses Potential über die Ableitelektroden abgenommen, im Verstärker verstärkt und so an die Y-Platten geleitet. Je nach Höhe des Potentials wurde dann der Elektronenstrahl in der X-Richtung bewegt, mehr oder minder in der Y-Richtung abgelenkt. Auf dem Oscillographenschirm entstand das Bild des Aktionspotentials.

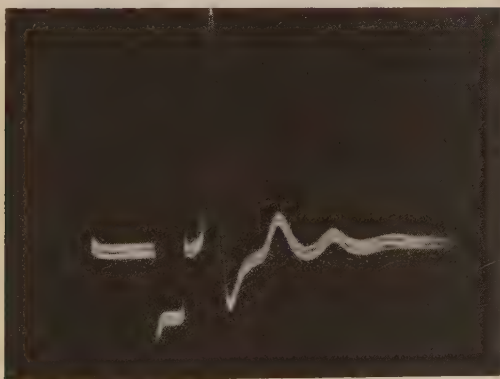


Abb. 7: Normales Aktionspotential des gesunden Nervus ischiadicus der Ratte.
(Reizdauer 2 msec, Reizintensität 30 mV)

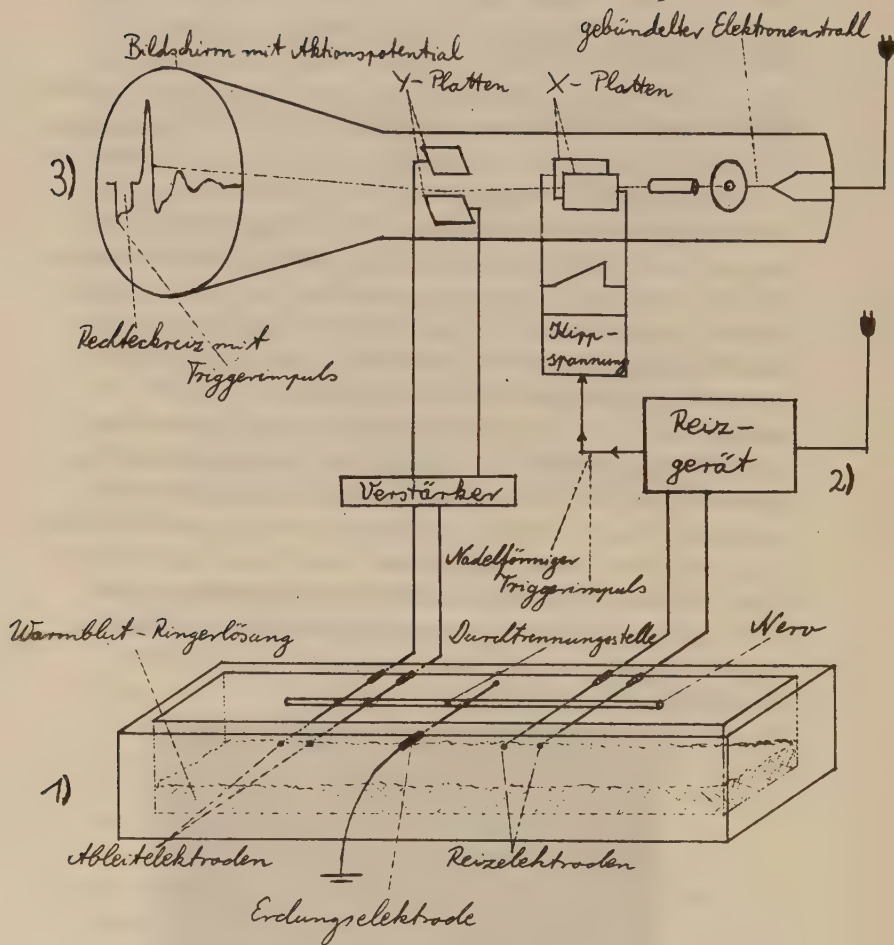


Abb. 6: Schematische Darstellung der Untersuchungsanordnung.

- 1) "feuchte Kammer" mit Warmblut-Ringerlösung und Silberelektroden
- 2) Reizgerät
- 3) Oscillograph (Dual Beam Oscilloscope/ Type 502 Serial)

Mit dieser Methode wurden alle Nerven untersucht und festgestellt, inwiefern eine Reizleitung direkt über die geklebte Stelle wiedergekehrt war.

IV Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen.

Zur makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung des Heilungsverlaufes der geklebten und mit Kleber bestrichenen Nerven wurden makroskopische sichtbare Veränderungen registriert.

Zum Nachweis einer evtl. vorliegenden spezifischen Histotoxizität bzw. anderweitiger schädigender Einflüsse des Klebers auf das Nervengewebe wurden histologische Schnitte angefertigt.

Die Einbettung der in Formol fixierten Schnitte erfolgten in Paraffin und Methacrylat. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin nach Goldner und Bodian wurden vorgenommen.

D. Ergebnisse.

Insgesamt wurden 203 Rattenischiasnerven verwendet. 170 Nerven wurden nach glatter Durchtrennung mittels Butylcyanoacrylat (Histoacryl-N-blau) nach 4 verschiedenen Methoden wiedervereinigt. 18 Nerven der Gruppe VI wurden lediglich mit Klebstoff bestrichen, um nach diversen Zeitabständen evtl. auftretende neurotoxische Wirkungen untersuchen zu können. Mit 15 Nerven der Gruppe V und VII wurde zur Kontrolle operationstechnisch genauso verfahren wie mit den anderen. Drei davon wurden jedoch weder durchtrennt noch wurde Kleber aufgetragen. Die restlichen 12 Nerven wurden zwar durchtrennt, aber nicht geklebt. Bei den verschiedenen Klebmethoden wurde jeweils eine größere Anzahl von Nerven nach bestimmten Zeitabständen nachuntersucht (sogenannte Serien), um über die Ergebnisse gegebenenfalls statistische Aussagen machen zu können.

I. Klinische Ergebnisse bezüglich Motorik und Sensibilität.

Zunächst ergab sich bei jeder Durchtrennung des Nervus ischiadicus distal eine schlaffe Lähmung der betroffenen Extremität (Beugung im Hüftgelenk war weiterhin möglich). Nach wenigen Tagen traten bei etwa 70 % aller Tiere, bei denen der Nerv durchtrennt worden war, (182 Tiere) mehr oder minder starke trophische Störungen in Form von Ulcerationen auf, die meist von der Ferse des entsprechenden Beines ihren Ursprung nahmen. 28 Tiere (= 15,4 %) bissen sich ihre gefühllose Extremität bis zur Mitte des Oberschenkels (das entsprach ungefähr der Höhe der Nervendurchtrennungsstelle) selbst ab. Diese Tiere waren natürlich für eine weitere

Auswertung nicht mehr verwertbar und wurden durch Aetherüberdosis getötet.

24 Tiere (= 11,8 % starben vor ihrem Auswertungstermin. Insgesamt konnten also 52

Operations- methoden (Gruppe I - VII)	Zeitabstände zur Nachuntersuchung in Tagen							Summe
	3	7	14	21	35	63	180	
I Querschnitt- klebung	10(1)	10(2)	10(2)	10(2)	10(3)	10(4)	10(7)	70(21)
II Epineurium- klebung	10(1)	10(0)	10(1)	10(2)	10(2)	10(3)	10(8)	70(16)
III Tubulisation (Kollagen)		5(1)		5(1)		5(2)		15(4)
IV Tubulisation (lyophil.Dura)		5(1)		5(2)		5(2)		15(5)
V Kontrollop.: Nerv, durchtrennt, nicht geklebt		4(1)		4(1)		4(2)		12(4)
VI Kontrollop.: Nerv nicht durch- trennt, Histo- acryl bestrichen	3(0)	3(0)	3(0)	3(1)	3(0)	3(1)		18(2)
VII Kontrollop.: Nerv nicht durch- trennt, nicht ge- klebt		1(0)		1(0)		1(0)		3(0)

Tab. 1) Anzahl der untersuchten Nerven bei den verschiedenen Methoden (Zeitserien).
In Klammern die Zahl der Tiere, die vor der Auswertung starben bzw. getötet werden mußten.

Tiere (25,6 %) nicht mehr ausgewertet werden
(siehe auch Tabelle 1).

Über den Wiederbeginn aktiver Bewegungen in der betroffenen Extremität ist zu sagen, daß etwa zwischen 4. - 6. Woche beim Gehen der Ratte eine Beugung im Kniegelenk festzustellen war. Eine Plantarflexion im Sprunggelenk war selbst nach 6 Monaten nicht objektivierbar. Überraschenderweise ergaben sich bei den Tieren der Gruppe V, bei denen der Ischiadicus ebenfalls durchtrennt, aber nicht geklebt worden war, dieselben klinischen Befunde. Auch diese Tiere konnten nach der angegebenen Zeit eine Beugung im Kniegelenk durchführen. Abwehrzuckungen auf oben erwähnte mechanische und thermische Reize waren in keinem Fall sicher zu beobachten.

Bei 16 Tieren der Gruppe VI, bei denen der Nerv lediglich auf einer kurzen Strecke circular mit Kleber bestrichen war, traten keine sichtbaren trophischen Störungen auf. 2 Tiere (= 11,11 %) starben vor ihrem Auswertungstermin. Nach dem zweiten postoperativen Tag konnten zunehmend motorische Ausfallerscheinungen festgestellt werden, die nach 1 - 3 Wochen ihren Höhepunkt fanden, indem das Bein beim Gehen durch Beugung im Hüftgelenk passiv nachgeholt wurde.

Sensibilität war zu dieser Zeit an der Fußsohle ebenfalls nicht mehr nachweisbar.

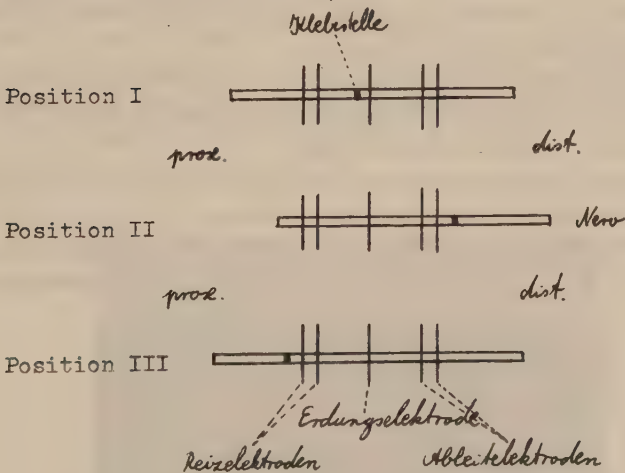
Etwa nach der fünften Woche war wieder eine deutliche Zunahme der Beweglichkeit und später auch der Sensibilität zu erkennen. Nach 9 Wochen waren sowohl motorisch als auch sensibel keine deutlichen Ausfälle mehr vorhanden.

Bei den 3 Kontrolltieren der Gruppe VII traten zu keinem Zeitpunkt irgendwelche Ausfallerscheinungen auf.

II. Elektrophysiologische Ergebnisse.

Eine objektive und unmittelbare Methode, die Reizleitungsfähigkeit eines Nerven zu prüfen, stellt die "feuchte Kammer" dar. In ihr wurden alle Nerven in verschiedenen postoperativen Zeitabständen untersucht, um die Heilung in Abhängigkeit von der Zeit beurteilen zu können (siehe auch Tabelle 1).

Insgesamt standen 124 mit Butylcyanoacrylat wiedervereinigte Nerven der verschiedenen Zeitserien und Klebemethoden zur Untersuchung in der "feuchten Kammer" zur Verfügung. Jeder Nerv wurde in 3 verschiedenen Positionen seiner Klebestelle zu den Elektroden untersucht.



Dabei ergaben sich sehr eindeutige Ergebnisse:

In Position I konnte bei keinem einzigen der 124 untersuchten Nerven, auch bei vergrößerter Reizstärke, ein Aktionspotential (= AP) abgeleitet werden.

Zur Kontrolle wurde jeder Nerv in Position II gebracht, wobei das proximale Ende begutachtet werden konnte. Jedesmal ergab sich ein normales, wie in Abb. 7 gezeigtes Aktionspotential; ebenso bei den Nerven der 3 Kontrolltiere der Gruppe VII.

In Position III wurde das Nervenende distal der Klebestelle untersucht. Dabei fanden sich anfänglich normale, später bis zur 5. postoperativen Woche immer kleiner werdende, veränderte Aktionspotentiale. Bei der 9-Wochen- und 6-Monate-Serie konnte im distalen Anteil keine Leitfähigkeit mehr festgestellt werden. Lag die Klebestelle zwischen den beiden Ableitelektroden, so bekam man stets ein monophasisches AP, da ja der proximale gesunde Anteil die erste Ableitelektrode noch berührte. In Anbetracht dieser Ergebnisse lag es nun nahe, die Wirkung des Klebers an gesunden Nerven zu untersuchen. Ein eben erst aus der Ratte herauspräparierter Nervus ischiadicus wurde auf die Elektroden in der "feuchten Kammer" gelegt.

Es erschien ein normales AP. Nun wurde der Nerv zwischen Reiz- und Ableitelektroden (Position I) mit Kleber circularär bestrichen.

Nach 4 Stunden war das AP in Form und Größe noch unverändert. Darauf wurden 18 Nerven in situ an der lebenden Ratte an einer Stelle circularär bestrichen und in verschiedenen Zeitabständen nachuntersucht.



Abb. 8: Mit Kleber circularär bestrichener, nicht durchtrennter Nervus ischiadicus der Ratte.

Nach 3 Tagen schon konnte kein normales Ap mehr abgeleitet werden. Es war in Form und Größe stark verändert.

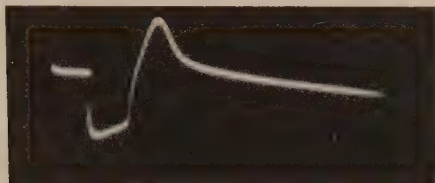


Abb. 9: Stark pathologisch verändertes AP eines Nerven 3 Tage nach circulärem Bestreichen mit Butylcyanoacrylatkleber (Histoacryl-N-blau) *
Reizstärke 45 mm V
Reizdauer 3 mm sec

(Bei der 1- 2- und 3- Wochenserie konnten keine eindeutigen AP gefunden werden).

Nach 5 Wochen war bei 2 von 3 Nerven zwar ein pathologisch verändertes, jedoch sicheres AP erkennbar.

Nach 9 Wochen hatten beide untersuchten Nerven (1 Tier war vorher gestorben) wieder ein deutliches, wenn auch nicht normales AP.

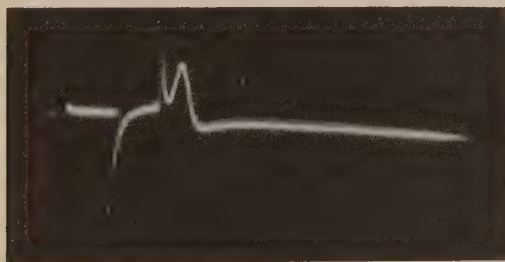


Abb. 10: AP eines Rattenischadicus 9 Wochen nach Umscheidung mit Klebstoff;
(Reizstärke wie bei Abb. 9)

* Fa. Braun-Messungen

Die oben erwähnten klinischen Befunde stimmen hier mit den elektrophysiologischen Ergebnisse überein. Die Untersuchungen zeigen, daß bei bloßem Kontakt eines gesunden Nerven mit dem Kleber über einen längeren Zeitraum erhebliche, wenn auch bis zu einem gewissen Grad reversible Schädigungen hervorgerufen werden.

Bei den geklebten Nerven war hiermit nachgewiesen, daß keine Regeneration efferenter motorischer und motosensibler Fasern über die Klebestelle hinaus stattgefunden hatte.

III. Makroskopische und mikroskopische Beobachtungen.

Bei sparsamster Applizierung von Klebstoff zeigten sich bei den durchtrennten und durch Kleben wieder-vereinigten Nerven frühestens nach 1 Woche makroskopische sichtbare Veränderungen.

Proximal der Klebestelle bestanden bei allen Präparaten regelrechte Gewebsverhältnisse. Lediglich direkt angrenzend an die Klebestelle schien der Nerv gelegentlich etwas verdickt und auf etwa 1 mm schwach graublau verfärbt. Distal der Klebestelle nahm der Nerv zunehmend (etwa ab 3. Woche feststellbar) an Kaliber ab; die Farbe war anfänglich noch weiß, ging später jedoch ins Bräunliche über.

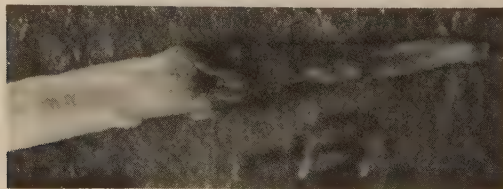


Abb. 11: Rattenischadicus 5 Wochen nach der
Epineuriumklebung;
(links = proximal)

Bei den mit Klebern circular bestrichenen Nerven der Gruppe VI zeigt sich ungefähr ab der 1. Woche im zunehmenden Maße im Bereich der Umscheidung eine hyalinknorpelartige Transparenz, die bis zur 9. Woche zwar wieder etwas weißlicher geworden, jedoch nicht vollkommen verschwunden war.

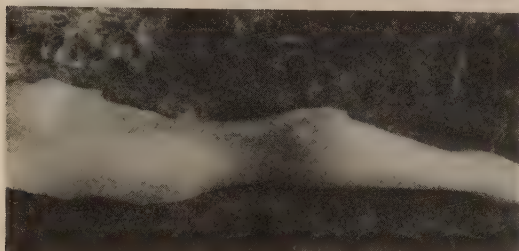


Abb. 12: Mit Kleber bestrichener Nervus ischiadicus
nach 14 Tagen;
(links = proximal).

Um den klinischen Verlauf auch im mikroskopischen Bild verfolgen zu können, wurden von einem Teil der mit Histoacryl behandelten Nerven nach dem 3., 7., 14. und 35. Tag histologische Schnitte angefertigt.

Nach 3 Tagen findet sich an der Klebestelle bereits ein dünner Nekrosesaum mit Kernschutt, angrenzend eine lockere Rundzellinfiltration, zum Teil auch mit Mastzellen. Vereinzelt sieht man einige gelappt-kernige Leukozyten und Bruchstücke von Fremdmaterial. Bei der Färbung nach Bodian eines mit Kleber umschiedeten Nerven erkennt man bei starker Vergrößerung aufgetriebene Achsenzylinder (siehe Abb. 13). Im Inneren sind die Nervenfasern noch nicht sicher verändert.



Abb. 13: Histologische Beobachtungen an einem mit Histoacryl bestrichenen Rattenischadicus am 3. Tag.

Färbung: Imprägnation der Achsenzyylinder nach Bodian.

Nach Ablauf von 7 Tagen beobachtet man außerhalb des Perineurium schon etwas älteres, reichlich Fremdkörperriesenzellen enthaltendes Granulationsgewebe neben Ansammlungen von Klebstoffpartikeln. Distal der Klebestelle findet man den Zerfall von Markscheiden mit Bildung von Markballen, die zum Teil phagozytiert werden.

Bei den mit Kleber bestrichenen Nerven der Gruppe II sind etwa im Bereich der halben Dicke starke Zellvermehrungen feststellbar. Bei stärkerer Vergrößerung geht der Aspekt der Nervenfasern vom normalen Bild über in Ketten von vakuolisierten Zellen. Diese Befunde sprechen gegen eine thermische Schädigung des Nerven.

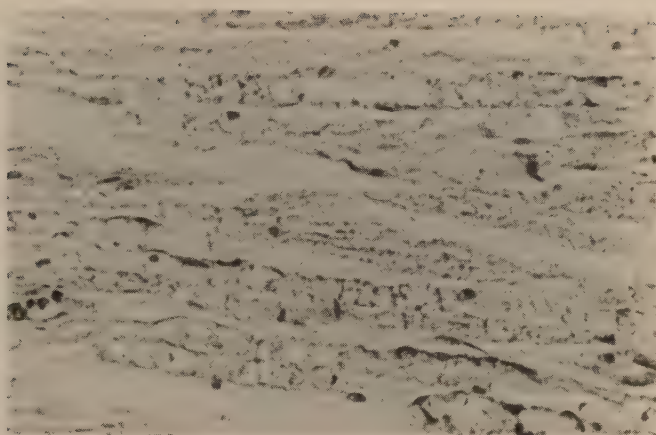


Abb. 14: Längsschnitt durch einen mit Histoacryl bestrichenen Rattenischiadicus am 7. Tag. Färbung: Hämatoxilin - Eosin.

Nach 14 Tagen erscheint ebenfalls bei den Nerven aus Gruppe VI im histologischen Schnitt ein kaum verändertes Bild; im Nerven diffuse Zellvermehrungen, Fremdkörperriesenzellen, Bildung von Markballen mit Rundzellinfiltraten um Nerven Gefäße.

Bei den geklebten Nerven erkennt man in der Goldner-Färbung dicht innerhalb des Perineuriums eine herdförmige Ansammlung von Fremdkörperriesenzellen und im Nerven selbst einen massivsten Zerfall der Markscheiden mit Proliferation der Hüllzellen.

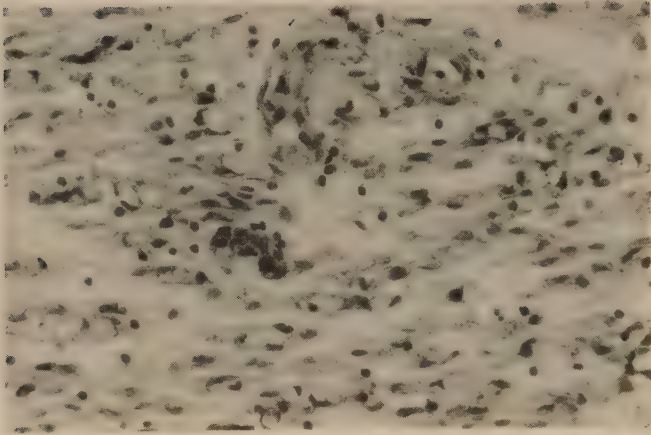


Abb. 15: Längsschnitt durch einen geklebten Rattenschiaadicus distal der Klebestelle 14 Tage nach Epineuriumklebung;
(Färbung der Marscheiden nach Goldner)

Am 35. Tag ist in der Goldner-Färbung bei den geklebten Nerven ein totaler Marscheidenzerfall distal der Klebestelle festzustellen. Bei der Imprägnation der Achsenzylinder nach Bodian findet man Hanken-Büngnersche Zellbänder und den restlosen Untergang der Neuriten.

Bei den mit Histoacryl umschiedeten Nerven ist das Perineurium an diesen Partien verdickt. An den bestrichenen Stellen zeigen sich auf beiden Seiten noch Klebstoffeinschlüsse mit dichten plasmazellulären Infiltraten; im Nerven einzelne sogenannte Digestionskammern und disseminierte Nervenfasernuntergänge. Dazwischen erkennt man wieder eine nahezu regelrechte Struktur der Marscheiden mit Achsenzylinder.

E. Diskussion.

Die herkömmliche Nerven-naht bringt in biologischer und technischer Hinsicht, besonders bei dünnkalibrigen Nerven, mancherlei Probleme. So bestehen bei einer genauen achsengerechten Adaption der Nervenenden durch dünnstes atraumatisches Nahtmaterial größte Schwierigkeiten. Außerdem resultieren aus den Fäden und deren Knoten im Nervengewebe unvermeidliche Fremdkörperreize und eventuelle abschnürungsnekrosen.

Teilweise erfolgreiche klinische und experimentelle Ergebnisse mit Cyanoacrylatklebern auf verschiedenen Gebieten der Medizin berechtigten zu der Hoffnung, diese auch zur nahtlosen Wiedervereinigung von durchtrennten peripheren Nerven verwenden zu können. Man versprach sich davon nicht nur bessere Heilerfolge, sondern auch eine enorme Zeitersparnis bei neurochirurgischen Operationen.

Für die Reparatation eines durchtrennten peripheren Nerven ist entscheidend, daß regenerierende Fasern in den distalen Stumpf einwachsen können, dort die Möglichkeit der Zunahme ihres Durchmessers erhalten und einen Endkontakt erreichen. Das Vordringen junger Achsenzylinder über die Durchtrennungsstelle hinweg kann gehemmt oder sogar verhindert werden durch Narbengewebe, das sich vom Wundbett her zwischen die Stümpfe schiebt, die sogenannte sekundäre Narbe. Die primäre Narbe, vom Endo- und Epineurium ausgehend, ist unerläßlich für die Wiederherstellung der Kontinuität der Nervenstümpfe.

Durch verschiedene Klebmethoden erhoffte man sich, die aussprossenden Achsenzylinder bei der Überbrückung

der Durchtrennungsstelle in die richtigen Bahnen zu leiten, ein Einwachsen von Narbengewebe aus der Umgebung zwischen die Stümpfe zu verhindern und die Überbrückungsstelle vor konstringierenden Narben zu schützen. Um dies alles zu gewährleisten, müßte der Kleber folgende Grundbedingungen erfüllen:

- 1) Die subtile Anwendung des Klebstoffes sollte technisch einfach sein. Eine genaue Adaptation der zu vereinigenden Gewebsteile müßte innerhalb der Polymerisationszeit möglich sein.
- 2) Die mechanische Festigkeit sollte so groß sein, daß es während der Überbrückungsphase zu keiner Dehiscenz der geklebten Gewebsränder kommt.
- 3) Karzinogene Wirkungen dürften durch den Klebstoff nicht hervorgerufen werden.
- 4) Die Resorption des Klebers sollte mit dem Heilungsvorgang Hand in Hand laufen. Sie dürfte nicht eher erfolgen, bevor die aussprossenden Axone die Durchtrennungsstelle überbrückt haben, jedoch auch nicht viel später. Fremdkörperreaktionen sollten nur in geringem Maße auftreten.
- 5) Die Polymerisation sollte ohne gewebsschädigende Wärmeentwicklung vor sich gehen. Der Klebstoff und seine Abbauprodukte dürften keine neurotoxischen Nebenwirkungen zeigen.

Die ersten 3 Forderungen erfüllt der Klebstoff Histoacryl-N * weitgehend. Eine einfache, genaue und sterile Handhabung ist, wie unter B beschrieben, gewährleistet.

Die mechanische Festigkeit ist für Nervenklebungen ausreichend, da diese ja ohnehin keinen großen Zug-

belastungen ausgesetzt sind. Bei nahtloser Vereinigung von Geweben, die größeren Belastungen standhalten müssen, sind die Klebekräfte jedoch ungenügend (4, 86).

Der Frage der Karzinogenität der Cyanoacrylatverbindungen kommt auf Grund der vollständigen Resorbierbarkeit und relativ raschen Elimination, die R E Y N O D S (69) durch C¹⁴ markiertes Methyl-2-Cyanoacrylat nachweisen konnte, keine große Bedeutung zu. Die bei einer Gewebeklebung verschwindend geringen Klebstoffmengen erreichen die zur Tumorauslösung erforderliche Verweildauer nicht. Eine spezifische Karzinogenität schließt Heiss (40) aus.

Die Resorptionszeit des Klebers überstieg eine für den Heilungsprozeß zuträgliche Dauer. Die Klebstoffmengen wurden in Anbetracht der zu erwartenden Fremdkörperreaktionen möglichst klein gehalten, zumal durch ein Übermaß an Klebematerial keine Steigerung der Festigkeit zu erwarten ist, wie ASHLEY (1), FISCHL (20) und HEALEY (35) bestätigten. Außerdem würden größere applizierte Klebstoffmengen die Gefahr vergrößern, daß Kleber zwischen die zu vereinigenden Nervenstümpfe fließen und somit als "Klebstoffschranke" eine entscheidende Störung des erstrebten Heilvorganges bewirken könnte. Diese Gefahr konnte in den vorliegenden Untersuchungen durch tubulisierende Klebethoden mit Kollagenröhrchen und lyophilisierter Dura ausgeschaltet werden.

Es kam jedoch trotz dieser sparsamen Anwendung des Klebstoffs zu ausgeprägten, lang andauernden Fremdkörperreaktionen, die im histologischen Schnitt nach 5 Wochen neben Einschlüssen von Kleberresten noch in deutlichem Maße vor sich gingen. Durch die spezielle Färbetechnik mit übersättigter Isopropanollösung von Ölrot-O und anderen Fettfarbstoffen ließ sich das

Polymerisat noch nach längerer Zeit im Gewebe markieren (13). ZEUMER (86) gibt die Dauer der Resorption mit 3 - 4 Monaten an.

Da die Aushärtung der Acrylatkleber als exotherme Reaktion abläuft, ist primär bei den aufgeführten negativen Ergebnissen auch an eine Schädigung des Gewebes im Sinne einer Koagulationsnekrose gedacht worden.

KRUMBHOLZ, SCHYRA und WINNEFELD (52) fanden histologisch am nervus medianus vom Kaninchen bereits 10 Minuten nach der Applikation von Cyanoacrylatklebern mit kurzer Kohlenwasserstoffkette massive Schädigungen aller erkennbaren Nervenfasern. In den hier durchgeführten elektrophysiologischen Versuchen konnte noch nach 4 Stunden bei einem circular mit Histoacryl umhüllten gesunden Nerven ein normales AP abgeleitet werden. Dazu ist allerdings zu sagen, daß Butylcyanoacrylat mit der längeren Kohlenwasserstoffkette gegenüber den niedrigeren Aliphathverbindungen eine längere Abbindungszeit besitzt (18). Die Polymerisationswärme wird so nicht so plötzlich freigesetzt und ist noch dazu bei den verschwindend kleinen Klebstoffmengen, die zur Verwendung kamen, wohl kaum nennenswert. Ebenso soll sich Butylcyanoacrylat im Vergleich zu seinen niedrigeren Homologen durch eine bessere Gewebsverträglichkeit auszeichnen, da möglicherweise der Abbau über weniger toxische Zwischenprodukte erfolgt (18). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch klinisch, elektrophysiologisch und histologisch nachgewiesen werden, daß die Histotoxicität dieses Klebers zumindest für ein so differenziertes Gewebe, wie es ein peripherer Nerv ja zweifellos darstellt, noch bei weitem zu groß ist. Nach Meinung zahlreicher anderer Autoren (26, 52, 53, 54, 55, 82, 85), die mit den Klebern aus der

Cyanoacrylatreihe bei anderen Geweben und auch an peripheren Nerven ähnliche Ergebnisse hatten, könnte die Gewebsschädigung evtl. dem zur Monomerenstabilisierung verwandten SO_2 zuzuordnen sein. Auch die Möglichkeit wird diskutiert, daß bei den chemischen Abbaureaktionen Formaldehyd als Zwischen- oder Endprodukt auftritt (68).

Versuche mit Vitamin C und Cortison zeitigten ebenso keine besseren Heilerfolge. Elektronenmikroskopisch konnten am Herzmuskelgewebe bei Verwendung von Histoacryl Schädigungen der Myofilamente und strukturelle Veränderungen der Mitochondrien und Kapillaren festgestellt werden (64).

Die, in den Versuchen gemachte Feststellung, daß die Tiere der Gruppe I - IV und auch der Gruppe V (bei denen der Nerv zwar durchtrennt, jedoch nicht durch Klebung vereinigt wurde) zwischen 4. und 6. Woche beim Gehen wieder eine gewisse Beugung im Kniegelenk durchführen konnten, ist nach den erwähnten Untersuchungen auf keinen Fall durch eine erfolgte Reizleitung über die Durchtrennungsstelle hinweg zu erklären, was neben den elektrophysiologischen Ergebnissen auch die Tiere der Gruppe V beweisen. Vielleicht mag für die Ratte die Feststellung von EDDS (17) und van HARREVELD (78) zutreffen, die die Behauptung aufstellen: "Ist ein Muskelgebiet seiner Innervation beraubt, so senden Nerven nahe dieses Gebietes Kollateralen aus, um dieses zu reinnervieren".

Analog dazu gilt ja die These von WEDDELL, GUTTMANN und GUTTMANN für sensible Hautnerven (84).

Doch für den Menschen trifft insbesondere das von KLINE, HAYES und MORSE zitierte Gesetz zu (48): "Je höher eine Species in der Rangordnung der Säugetiere steht, desto geringer ist ihre Fähigkeit, Nervenverletzungen auszuheilen". Die vorliegenden Untersuchungen

über die Wiedervereinigung durchtrennter peripherer Nerven mit Histoacryl-N-blau * haben zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis geführt und mahnen zur Zurückhaltung in der Anwendung an stark differenzierten Geweben, so lange die Histotoxicität nicht reduziert werden kann.

* Fa. Braun-Melsungen

F. Zusammenfassung.

- 1) An 203 Ratten wurden insgesamt 170 nervi ischiadici mit Histoacryl-N-Blau,* (Butylcyanoacrylat) auf 4 verschiedene Arten nahtlos wiedervereinigt. An 33 Nerven wurden Kontrolloperationen zur Absicherung des Ergebnisses durchgeführt.
- 2) Um die Reizleitung über die Klebestelle hinweg beurteilen zu können, wurden nach 3, 7, 14, 21, 35, 63 und 180 Tagen klinische und elektrophysiologische Untersuchungen in der "feuchten Kammer" durchgeführt. Es konnte bei keinem geklebten Nerven distal der Klebestelle ein Aktionspotential abgeleitet werden, während sich proximal der Durchtrennungsstelle jedesmal ein normales AP ergab.
Es war dabei unbedeutend, welche Klebemethode man angewandt und wie lange man abgewartet hatte. Es wurde nachgewiesen, daß keine Regeneration efferenter motorischer und motorisierbarer Fasern über die Klebestelle hinaus stattgefunden hatte.
- 3) Zur Objektivierung der klinischen und elektrophysiologischen Ergebnisse wurden nach dem 3., 7., 14. und 35. Tag histologische Untersuchungen durchgeführt. Dabei fanden sich am stark differenzierten Nervengewebe Zeichen einer massiven Neurotoxizität des Klebstoffs mit Nekrosezonen, Rundzellinfiltraten und ausgeprägten Fremdkörperreaktionen bis hin zum totalen Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder.

*

Ha. Braun-Melsungen

Der bloße Kontakt eines gesunden Nerven mit dem Kleber über einen längeren Zeitraum reichte schon für erhebliche, wenn auch zum Teil reversible Schädigungen aus.

- 4) In der Diskussion wurden die eigenen Ergebnisse mit Angaben anderer Autoren vergleichend analysiert. Eine thermische Schädigung der Nerven durch den Klebstoff wurde vorübergehend in Erwägung gezogen, dann jedoch die für Nervengewebe zu große Histotoxizität als Ursache herausgestellt, und es wurden die dafür in Frage kommenden Stoffe aufgeführt.

LITERATUR

1. ASHLEY, F.L., POLAK, T., BERMAN, O.D.: Nonsutured closure of skin lacerations and nonsutured grafting of skin with a rapidly polymerizing adhesive. Quart. Bull. Northwestern Univ. M. School 36, 189 (1962).
2. ASHLEY, F.L., STONE, R.S., POLAK, T., BERMAN, O.D., DELABAR, M.: Further studies involving wound closure with a rapidly polymerizing adhesive. Plast. Reconstruct. Surg. 31, 4 (1963).
3. BALLINGER, W.F., PADULA, R.T., FISHMAN, N.H., CAMISHION R.C.: Operations upon coronary arteries: Evaluation of absorbable intraluminal gelatin tubes, sutures, and tissue adhesive. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 48, 790 (1964).
4. BECK, H.: Kunststoffklebung mit Cyanoacrylaten an Sehnen- und Knochengewebe. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 316, 563 (1966).
5. BELKIN, V.R., KULKOVA, J.A.: Die Schließung von Wunden des Lungengewebes durch den Kleber "Ziacrin". Exp. Chir. u. Anaesthes. (Moskau) 12, 52 (1967).
6. BETTAG, W., KERSTING, G.: Neurochirurgische Indikationen zur Anwendung homologer lyophilisierter Dura und feingewebliche Untersuchungen über die Transplantation bei gleichzeitiger Verwendung von Histocryl. Braun Melsungen, Med. Mittlg. 43/112, 86 (1969).
7. BRAUN, R.M.: Comparative studies of neurorrhaphy and sutureless peripheral nerve repair. Surg. Gynec. Obstet. 122, 15 (1966).
8. BRAUNWALD, N.S., AWE, W.C.: Control of hemorrhage from the heart andorta utilizing a plastic adhesive. Surg. 51, 786 (1962).
9. BROMBERG, B.E. IN CHUL SONG. KOEHNLEIN, E., MOHN, M.P.: Nonsuture fixation of split-thickness skin grafts. Surg. 55, 846 (1964).
10. BUDA, J.: Nahtlose Verbindung im Coronarblutbett. Arbeitstagung f. dt. Arbeitsgemeinschaft f. Arterien-erkrankungen, Wien 1965.
11. CAMERON, J.L., WOODWARD, S.C., HERRMANN, J.B.: Pancreatic wounds sealed with plastic adhesive. An experimental study in the cat. Arch. Surg. 89, 546 (1964).

12. CARTON, C.A., KESSLER, L.A., SEIDENBERG, B., HURWITT, F.S.: Experimental studies in surgery of small blood vessels. II. Patching on arteriotomy using a plastic adhesive. J.Neurosurg. 18, 188 (1961).
13. CONTZEN, H.: Ser derzeitige Stand der Gewebevereinigung durch klebende Autopolymerisate. Braun Melsungen, Med. Mittlg. 42/110, 7 (1968).
14. COOVER, H.W., JOYNER, F.B., SHEARER, N.H., WICKER, T.H.: Chemistry and Performance of Cyanoacrylate Adhesives. Soc Journal, 413, (Mai 1959).
15. DAMMANN, F.: Nahtloser Wundverschluß mit einem Kunststoffkleber. Med. Welt 17/13, 652 (1966).
16. DUTTON, J.: Acrylic investment of intracranial aneurysms. Brit. Med. J. II, 597 (1959).
17. EDDS, M.V.: Collateral nerve regeneration. Quart.Rev. Biol. 28/260, 276 (1953).
18. FAUL, P.: Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Kleben (Butyl-Cyanoacrylat). Dissertation München 1966.
19. FAUL, P., HEISS, W., STREUPFLER, A., BRENDL, W.: Ersatz der chirurgischen Nervennaht durch Klebstoff. Zentralblatt für Neurochirurgie. Heft 2/3, 11, (1965).
20. FISCHL, R.A.: An adhesive for primary closure of skin incisions. Plast. Reconstruct. Surg. 30/607 (1962).
21. FREEMAN, B.S.: Adhesive anastomosis technics for fine nerves. Experimental and clinical technics. Plast. Reconstr. Surg. 35, 167 (1965).
22. FREESE, P., HEINRICH, P., HINZE, M.: Zur Versorgung traumatischer Leberwunden mit Acrylatklebstoff, Chirurg 36, 483 (1965).
23. FREESE, P., HEINRICH, P., HINZE, M.: Die Verwendung von Klebstoffen in der organerhaltenden Nierenchirurgie. Chirurg 37/2, 56 (1966).
24. GIBEL, W., WILDNER, G., MARX, G., MATTHES, Th.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Verwendung von Cyanoacrylat-Gewebeklebern in der Thoraxchirurgie. Zbl. f. Chir. 93/15, 550 (1968).
25. GIEBEL, M.G.: Experimentelle Ergebnisse bei Klebungen statt Naht an verschiedenen Geweben. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 705 (1965).

26. GOTTLÖB, R., BLÜMEL, G.: Über Gefäßveränderungen nach Einwirkung von Cyanoacrylatklebern. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 317, 160 (1967).
27. GOTTLÖB, R., BLÜMEL, G.: Verwendung von Klebstoffen -Anastomosierung kleiner Blutgefäße. Akt. Chir. 1/5, 287 (1966).
28. GOTTLÖB, R., BLÜMEL, G.: Gefäßanastomosen mit klebenden Ringen. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 708 (1965).
29. HAFNER, CH., FOGARTY, T.J., CRANLEY, J.J.: Nonsuture anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. Surg. Gynec. Obstet. 116, 417 (1963).
30. HÄRING, R., NECHSNER, K., VAUBEL, E.: Die Verklebung von Hautwunden nach Verletzungen. Med. Klin. 64/27, 1240 (1969).
31. HÄRING, R., v. STUCKRAD, H., LAMPRECHT, CH, GROHME, S., DRESSLER, S.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Durchführung enteraler Anastomosen mit Methyl und Butylcyanoacrylat. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 316, 572 (1966).
32. HÄRING, R.: Gewebekleber in der Thorax- u. Bauchchirurgie. Braun Melsungen, Med. Mittlg. 42/110, 29 (1968).
33. HEALEY, J.E., SHEENA, K.S., GALLAGER, H.S., CLARK, R.L., O'NEILL, P.: The use of a plastic adhesive in the technic of bronchial closure. S. Forum 13/153 (1962).
34. HEALEY, J.E., CLARK, R.L., GALLAGER, H.S., O'NEILL, P., SHEENA, K.S.: Nonsuture repair of blood vessels. Ann. Surg. 155/6 (1962).
35. HEALEY, J.E., GALLAGER, H.S., MOORE, E.B., CLARK, R.L., SHEENA, K.S., Mc. BRIDE, C.M.: Experiences with plastic adhesive in the nonsuture repair of body tissues. Amer. J. Surg. 109/416 (1965).
36. HEISS, W., GUTHY, E., BECKER, H.M.: Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chir. Naht durch Klebstoff. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 308/793 (1964).
37. HEISS, W., SANGUINETTI, F., MESSNER, K.: Experimentelle Untersuchungen zur nahtlosen Bronchusstumpfversorgung. Thoraxchir. XII/202 (1964).
38. HEISS, W., FAUL, P., PICHLMAIER, H.: Methode zur nahtlosen Testhautverpflanzung bei Ratten mit einem neuartigen Gewebeklebstoff. Z. Immun.-Forsch. 129, 228 (1965).

39. HEISS, W.H., FAUL, P.: Nervennaht mit Klebstoff. Langenbeck's Arch. klin. chir. 313 (April 1965).
40. HEISS, W.: Gewebeklebstoff, Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. Braun Melsungen, Med. Mittlg. 42/110, 11 (1968).
41. HEISS, W.: Nahtloser Wundverschluß und Gewebeverklebung. Medizinisch-Markt Acta Medico-technica. 11/536, 538 (1966)
42. HEISS, W.: Tierexperimentelle Ergebnisse der Klebstoffanwendung bei der Noble'schen Operation. Langenbeck's Arch.klin.Chir. 322, 1012 (1968).
43. HEISS, W., GUTHY, E., FAUL, P.: Vergleichende Untersuchungen zur Reißfestigkeit mit Klebstoffen verschlossener Wunden. Symposium Klebstoffe in der Chirurgie, Wien, Med. Akad., Vortrag (1967).
44. HIENZ, A.H., KORT, J.: Morphologische Befunde bei nahtlosem Wundverschluß. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 50, 362 (1966).
45. HOSEIN, D.J. BLUMENSTOCK, D.A.: Anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. Surg. Gynec.Obstet. 118, 112, (1964).
46. INOU, T., MORI, S., MIZUNO, K., OTA, K.: A new adhesive for vascular surgery. J. int. Coll. Surg. 44/3, 241 (1965).
47. KAPLAN, C.: A technique of nonsuture wound closure with plastic tissue adhesive. Plast. reconstr. Surg. 37/2, 139 (1966).
48. KLINE, D.G., HAYES, G.J., MORSE, A.S.: J. Neurosurg. 21/968, 980 (1964).
49. KÖHNLEIN, H.E., BREHMER, U.: Die Anwendungsmöglichkeiten von Acrylat- und Gelatinekleber in der experimentellen Chirurgie. Bruns Beitr. zur Chir. 219, 159 (1971/72).
50. KOTHE, W., PATZELT, K., ANKE, H., THEEL, L.: Hautklebungen an der Ratte. Zbl. Chir. 93/5, 197 (1968).
51. KRAYENBUEHL, H.: Behandlung intrakraneller Aneurysmen mit synthetischem Klebstoff. Münch. med. Wschr. 106/31, 1370 (1964).
52. KRUMBHOLZ, S., SCHYRA, B., WINNEFELD, K.: Die Einwirkung von Acrylsäurederivaten auf das morpholog. Bild der peripheren Nerven. Zbl. Chir. Wissenschaftl. Chir. Tagung der DDR Teil II, 1776, 1779, (1967).

53. LEHMAN, R.A.W., HAYES, G.J., LEONHARD, F.: Toxicity of alkyl-2-cyanoacrylates. 1. Peripheral nerve. Arch. Surg. 93, 441 (1966).
54. LICK, R.F., BRÜCKNER, W., DIETRICH, K.F.: Zum nahtlosen Wundverschluß durch Kleben. Histomorphologische Befunde. Med. Klin. 62/9, 321 (1967).
55. LICK, R.F., BRÜCKNER, W., BECK, O.: Histomorphologische Untersuchungen zur Heilung von geklebten Wunden im Tierexperiment. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 315/163 (1966).
56. LICK, R.F., SCHREINER, D., BRÜCKNER, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Wundheilung nach Anwendung von Methyl-2-Cyanoacrylat. Langebeck's Arch. klin. Chir. 313, 699 (1965).
57. LOEW, F., HERRMANN, H.D., PALLESKE, H.: Experimentelle und klin. Erfahrungen mit lyophilisierter Dura und Histocoll T 100 B in der Neurochirurgie, Braun Mitteilungen, Med. Mittlg. 41/108 (1967).
58. MANAX, W.G., BLOCH, J.H., LONGERBEAM, J.K., LILLEHEI, R.C.: Plastic adhesive as an adjunct in suture anastomosis of small blood vessels. Surg 54/4 (1963).
59. MATES, G.L., TERRY, J.W.: Nonsuture closure of nephrotomy. J. Urol. 89/122 (1963).
60. MATSUMOTO, M.T., PANI, K.C., HARDAWAY, R.M., LEONHARD, F.: Closure of gastrointestinal perforations with cyanoacrylate tissue adhesive. Arch. Surg. 94, 184 (1967).
61. NATHAN, H.S., NACHLAS, M.M., SOLOMON, R.D., HALPERN, B.D., SELIGMAN: Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly polymerizing adhesive. Ann. Surg. 152/4 (1960).
62. NEUDECKER, K.: Experimentelle Untersuchungen über die Wiederherstellung der Sehnenfunktion unter Berücksichtigung des Butylcyanoacrylatklebers Histoacryl. Dissertation München 1975.
63. O'NEIL, P., HEALEY, J.E., CLARK, R.L., GALLAGER, H.S.: Nonsuture intestinal anastomosis. Amer. J. Surg. 104, 761 (1962).
64. NEMES, A., SOMOGYI, E., SOTONYI, P., SZABO, Z., VARGA, T.: Histologische Veränderungen bei mit Klebstoff fixierten myokardialen Schrittmacherelektroden. Bruns' Beitr. klin. Chir. 217/3, 282 (1969).
65. OTA, K., MORI, S., KOIKE, T., INAI, T.: Blood vessel repair utilising a new plastic adhesive experimental and clinical studies. J. Surg. Res. 5, 453 (1965).

66. PERL, J.J., WAGNER, R.J.: Intrathoracic phrenic nerve repair. An experimental comparison of a suture and a nonsuture method. J.int. Coll. Surg. 44/171 (1965).
67. RAEKALLIC, J., SELIGMANN, A.M.: Acute reaction to arterial adhesive in healing skin incisions. J.Surg. Res. 4, 124 (1964).
68. REIM, M., VOGT, M.: Das Kleben von Hornhautwunden im Kaninchenversuch. Arch. klin. exper. Ophthalm. 179/1; 54, 55 (1969).
69. REYNOLDS, R.C., FASSET, D.W., ASTILL, B.D., CASARETT, L.J.: Absorption of methyl-2-cyanoacrylate -2 14C from full thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. J. Surg. Res. 6, 132 (1966).
70. ROEPER, HUPE: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wundheilung nach Anwendung von Klebstoff (Methyl-2-Cyanoacrylat). Bruns Beitr. klin. Chir. 213, 488 (1966).
71. SANGUINETTI, F., GURUCEAGA, M., SALA, C. METTLER, E.: La cicatrizacion del munon bronquial en el perro. Estudio experimental sobre diversas plasticas y materiales de sutura. Revista Argentina de Cirugia l. 4, 219 (1960).
72. SEIDENBERG, B., GARROW, E., PIGMENTAL, R., HURWITT, E.S.: Studies in the use of plastic adhesive in gastrointestinal surgery. Ann. Surg 158, 721 (1963).
73. SIEMENSEN, H., RATHERT, P., THIEL, K.H.: Ersatz der chir. Naht durch Acrylklebstoffe. Med. Klin. 61, 525 (1966).
74. SIMONS, W., LUTZEYER, MÜSSIGANG, H.: Der nathlose Wundverschluß bei urochir. Operationen im Experiment. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 316, 568 (1966).
75. STONE, H.H.: Utilization of methyl-2-cyanoacrylate in the fixation of skin grafts. Amer. J. Surg. 112, 409 (1966).
76. STRICKER, H.: Der monomere a-Cyanoacrylsäurebutylester, seine polymerisationskinetische Charakterisierung und die Entwicklung eine Präparates zur chir. Wundverklebung. Arch. d. Pharm. 300/4, 289 (1967).
77. THIEL, K.H. RATHERT, P., SIEMENSEN, H.: Methyl-2-Cyanoacrylat bei Eingriffen am Nierenparenchym. Chirurg 37, 54 (1966).
78. von HAAREVELD, A.: Reinnervation of paretic muscle by collateral branching of the residual motor innervation. J. Comp. Neurol. 97 /385, 407 (1952).
79. VASKO, J.S. BROCKMAN, ST.W.: Kleben von Lungenoberflächen. Ann. Surg. 162/VII, 123 (1965).

80. von WINDHEIM, K.: Anwendung von Klebstoffen in der Lungenchirurgie. Braun Melsungen, Med. Mittlg. 42/110, 39 (1968).
81. WEILBACHER, D.H., MATHIEU, F.J., COHN, J.jr.: Nonsuture intestinal anastomosis. Amer. J. Surg. 107, 353 (1964).
82. WEISSBERG, D., GOETZ, R.H.: Necrosis of arterial wall following application of methyl-2-cyanoacrylate. Surg. Gynec. Obstet. 119, 1248 (1964).
83. Wilder, R., PLAYFORTH, H., BRYANT, M., RAVITCH, M.: The use of plastic adhesive in pulmonary surgery. J. thorac. cardiovasc. Surg. 46, 576 (1963).
84. WEDELL, G., GUTTMANN, L., GUTTMANN, E.: The local extension of nerve fibers into denervated areas of skin. J. Neurol. Psychiat. 4/ 206, 225 (1941).
85. WOODWARD, S.C., HERRMANN, J.B., CAMERON, J.L., BRANDES, G., PULASKI, E.J., LEONHARD, F.: Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. Ann. Surg. 162, 113 (1965).
86. ZEUMER, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur nahtlosen Sehnenvereinigung mit einem kaltpolymerisierenden Kunststoff. Bruns Beitr. klin. Chir. 213, 371 (1966).
87. ZEUMER, G., HEIDEL, H.J.: Die Nervenvereinigung unter Verwendung eines kaltpolymerisierenden Kunststoffklebers. Zbl. Chir.- Wissenschaftl. Chir. Tagung der DDR Teil II; 1772, 1776 (1967).

L e b e n s l a u f

Am 9. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des Studienrates Dipl.Ing. Helmut Preidel und dessen Ehefrau Edeltraud, geb. Schönfelder, in Tetschen-Bodenbach Sudeten geboren.

Ab 1950 - 55 besuchte ich die Volksschule in Fürstenfeldbruck, anschließend die Oberrealschule, die ich mit dem Abitur 1964 beendete.

Vom 1.10.1964 - 30.9.1965 wurde ich zum Grundwehrdienst eingezogen.

Im Winterhalbjahr 1965/66 immatrikulierte ich mich an der humanmedizinischen Fakultät der Universität München und bestand hier am 21. Dezember 1971 die ärztliche Prüfung.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck, erhielt ich am 9. April 1973 die Bestallung als Arzt.

Anschließend war ich bis 28. Februar 1974 als Assistenzarzt auf der Anaesthesieabteilung im Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck und bin seit dem 1. März 1974 auf der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung im Kreiskrankenhaus München - Pasing tätig.

